

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07H 13/06, 15/12, A61K 7/48, C07C 233/18, 235/74</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/21181</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 1995 (10.08.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00229 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Januar 1995 (23.01.95)  (30) Prioritätsdaten: P 44 02 929.2          1. Februar 1994 (01.02.94)          DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; D-40191 Düsseldorf (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖLLER, Hinrich [DE/DE]; Haydnstrasse 27, D-40789 Monheim (DE). WACHTER, Rolf [DE/DE]; Clausthal-Zellerfelder-Strasse 48, D-40595 Düsseldorf (DE). BUSCH, Peter [DE/DE]; Gottfried- August-Bürger-Strasse 10, D-40699 Erkrath (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: PSEUDO-CERAMIDES (54) Bezeichnung: PSEUDOCERAMIDE   <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{O R}^2 \\    \quad   \\  \text{R}^1\text{-Y-C-(X)-C-N-R}^3  \end{array}  \quad (I)  </math> </div>			
(57) Abstract  The proposal is for novel pseudo-ceramides of the formula (I) in which R <sup>1</sup> is a linear alkyl and/or alkenyl radical with 6 to 30 carbon atoms, R <sup>2</sup> is hydrogen or a possibly hydroxy-substituted alkyl radical with 1 to 30 carbon atoms, R <sup>3</sup> is an oligo-hydroxyalkyl radical with 4 to 12 carbon atoms and 3 to 10 hydroxyl groups or a glycosyl radical, X is a linear or branched alkylene radical with 1 to 6 carbon atoms, Y is oxygen, sulphur or an NR <sup>4</sup> radical and R <sup>4</sup> is hydrogen or an alkyl radical with 1 to 30 carbon atoms. The substances are suitable as "synthetic barrier lipids" for the production of skin-care agents.			
(57) Zusammenfassung  Es werden neue Pseudoceramide der Formel (I) vorgeschlagen, in der R <sup>1</sup> für einen linearen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, R <sup>2</sup> für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R <sup>3</sup> für einen Oligohydroxyalkylrest mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen und 3 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest, X für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y für Sauerstoff, Schwefel oder einen NR <sup>4</sup> -Rest und R <sup>4</sup> für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht. Die Stoffe eignen sich als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## **Pseudoceramide**

---

### **Gebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft Pseudoceramide, erhältlich durch Acylierung von linearen Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen mit Dicarbonsäureanhydriden, nachfolgende Überführung der Acylierungsprodukte in die Säurechloride und Kondensation mit Aminverbindungen, ein Verfahren zur Herstellung der Pseudoceramide, Hautpflegemittel mit einem Gehalt der Pseudoceramiden sowie die Verwendung der Pseudoceramide zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

### **Stand der Technik**

Für die Elastizität und das Aussehen der Haut spielt ein ausbalancierter Wasserhaushalt in den einzelnen Hautschichten eine wichtige Rolle. In der Dermis und in der Grenzschicht der Epidermis nahe der Basalmembran ist der Gehalt an gebundenem Wasser am größten. Die Hautelastizität wird entscheidend durch die Collagenfibrillen in der Dermis geprägt, wobei die spezifische Konformation des Collagens durch den Einbau von Wassermolekülen erreicht wird. Eine Zerstörung der Lipidbarriere im Stratum Corneum (SC) beispielsweise durch Tenside

...

führt zu einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes, wodurch die wäßrige Umgebung der Zellen gestört wird. Da das in tieferen Hautschichten gebundene Wasser nur über Gefäße über die Körperflüssigkeit, nicht aber von außen zugeführt werden kann, wird deutlich, daß der Erhalt der Barrierefunktion des Stratum Corneum essentiell für den Gesamtzustand der Haut ist [vgl. S.E.Friberg et al., C.R. 23. CED-Kongress, Barcelona, 1992, S.29].

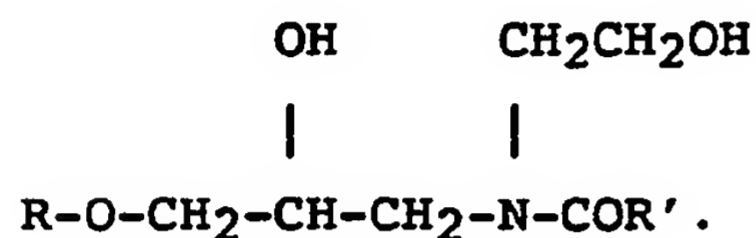
Ceramide stellen lipophile Amide langkettiger Fettsäuren dar, die sich im allgemeinen von Sphingosin bzw. Phytosphingosin ableiten. Erhebliche Bedeutung hat diese Klasse von körpereigenen Fettstoffen gewonnen, seitdem man sie im interzellären Raum zwischen den Corneozyten als Schlüsselkomponenten für den Aufbau des Lipid-Bilayers, also der Permeabilitätsbarriere, im Stratum Corneum der menschlichen Haut erkannt hat. Ceramide haben Molekulargewichte von deutlich unter 1000, so daß bei äußerer Zufuhr in einer kosmetischen Formulierung das Erreichen des Wirkortes möglich ist. Die externe Applikation von Ceramiden führt zur Restaurierung der Lipidbarriere, wodurch den geschilderten Störungen der Hautfunktion ursächlich entgegengewirkt werden kann [vgl. R.D. Petersen, *Cosm.Toil.* 107, 45 (1992)].

Dem Einsatz von Ceramiden sind infolge ihrer mangelnden Verfügbarkeit bislang Grenzen gesetzt. Es hat daher bereits Versuche gegeben, ceramidanaloge Strukturen, sogenannte "synthetic barrier lipids (SBL)" oder "Pseudoceramide" zu synthetisieren und zur Hautpflege einzusetzen [vgl. G.Imokawa et al. *J.Soc. Cosmet.Chem.* 40, 273 (1989)].

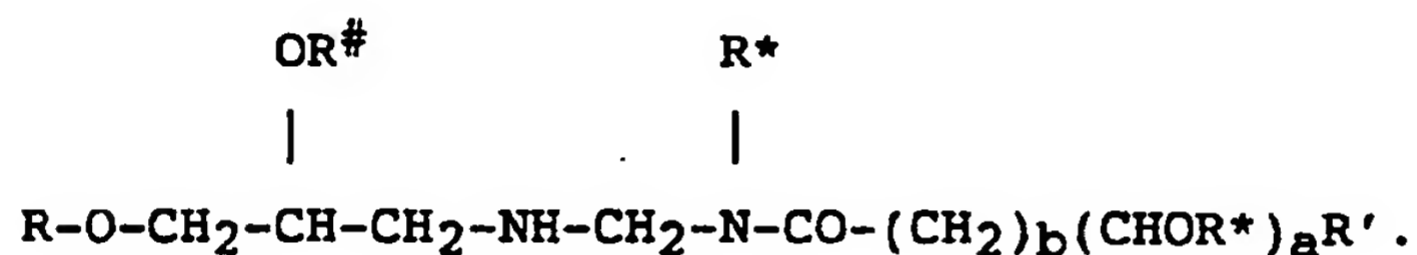
...

- 3 -

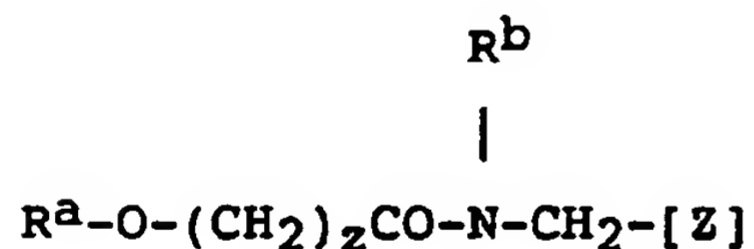
So werden beispielsweise in der Europäischen Offenlegungsschriften EP-A 0 277 641 und EP-A 0 227 994 (Kao) Ceramidanalogue der folgenden Struktur vorgeschlagen:



Aus den Europäischen Offenlegungsschriften EP-A1 0 482 860 und EP-A1 0 495 624 (Unilever) sind ceramidverwandte Strukturen der folgenden Formel bekannt:



Für den Schutz von Haut und Haaren werden in der Europäischen Patentanmeldung EP-A2 0 455 429 (Unilever) ferner Zuckerderivate der folgenden Zusammensetzung vorgeschlagen:



Hierbei steht  $\text{R}^a$  für Wasserstoff oder einen ungesättigten Fettacylrest,  $z$  für Zahlen von 7 bis 49,  $A$  für einen Hydroxyalkyl- und  $Z$  für einen Zucker- oder Phosphatrest.

Ungeachtet dieser Versuche ist der Erfolg, der sich mit diesen Stoffen erzielen läßt, bislang unbefriedigend;

...

insbesondere wird das Leistungsvermögen natürlicher Ceramide nicht erreicht. Ferner sind die Synthesesequenzen technisch aufwendig und daher kostspielig, was die Bedeutung der Substanzen zusätzlich relativiert.

Die Aufgabe der Erfindung hat somit darin bestanden, neue leistungsstarke ceramidanaloge Strukturen zu entwickeln, die sich durch eine möglichst einfache Synthese auszeichnen. Eine weitere Aufgabe hat ferner darin bestanden, die neuen Pseudoceramide auf Basis nicht-tierischer Rohstoffe herzustellen.

#### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Pseudoceramide der Formel (I),



in der  $\text{R}^1$  für einen linearen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^2$  für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^3$  für einen Oligohydroxyalkylrest mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen und 3 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest, X für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y für Sauerstoff, Schwefel oder einen  $\text{NR}^4$ -Rest und  $\text{R}^4$  für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht.

...

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die im Sinne der Erfindung einzusetzenden Pseudoceramide die natürliche Barrierefunktion der Haut stärken, die Haut festigen und vor Austrocknung schützen. Die Stoffe sind den natürlichen Hautlipiden nachempfunden, dermatologisch und ökotoxikologisch unbedenklich und lassen sich homogen in die Ölphase kosmetischer Mittel einarbeiten. Sie sind weiß bzw. elfenbeinartig gefärbt, geruchsfrei, im Bereich des Haut-pH-Wertes hydrolysebeständig und farbstabil gegen Luftsauerstoff. Die Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß die Pseudoceramide auf Basis pflanzlicher Fettalkohole und Zucker, also ohne Mitverwendung unerwünschter tierischer Rohstoffe, hergestellt werden können.

Besonders bevorzugt sind Pseudoceramide der Formel (I), in der  $R^1$  für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen,  $R^2$  für einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen,  $R^3$  für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest, X für eine Ethylengruppe und Y für Sauerstoff steht.

#### Herstellverfahren

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel (I)



...

in der  $R^1$  für einen linearen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $R^2$  für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $R^3$  für einen Oligohydroxyalkylrest mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen und 3 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest, X für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y für Sauerstoff, Schwefel oder einen  $NR^4$ -Rest und  $R^4$  für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht, bei dem man

- a) lineare Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen der Formel (II),



mit Dicarbonsäureanhydriden der Formel (III),



in der  $R^1$ , X und Y die oben genannten Bedeutungen besitzen, acyliert,

- b) die resultierenden Acylierungsprodukte in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride oder gemischten Anhydride überführt und
- c) die resultierenden Säurechloride oder gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte mit Polyhydroxyalkylami-

...

nen, Sorbityl- bzw. Glucosylaminen der Formel (IV) kondensiert,



wobei  $R^2$  und  $R^3$  wiederum die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

#### Lineare Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen

Im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen als lineare Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen Alkohole ( $Y = \text{Sauerstoff}$ ), Thiole ( $Y = \text{Schwefel}$ ) oder Amine ( $Y = NR^4$ ) in Betracht.

Typische Beispiele für Alkohole stellt die Gruppe der Fettalkohole mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen dar. Exemplarisch genannt werden Capronalkohol, Caprylalkohol, Caprinalkohol, Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaeostearylalkohol, Arachylalkohol, Gadoleylalkohol, Behenylalkohol und Erucylalkohol sowie deren technische Gemische wie sie beispielsweise durch Hochdruckhydrerung von technischen Methylesterfraktionen erhältlich sind. Als Ausgangsstoffe besonders bevorzugt sind Fettalkohole mit 16 bis 24 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1 Doppelbindung wie beispielsweise technischer Talgfettalkohol.

...

Typische Beispiele für Beispiele für Thiole sind die Schwefelanaloga der oben genannten Fettalkohole.

Typische Beispiele für Amine sind Octylamin, Decylamin, Dodecylamin, Tetradecylamin, Hexadecylamin, Octadecylamin, Oleylamin, Eicosylamin, Docosylamin, Didodecylamin, Dioctadecylamin, Methyloctadecylamin, Docosyloctadecylamin und Docosyloleylamin sowie deren technische Gemische. Besonders bevorzugt ist auch wiederum der Einsatz von Aminen mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und 0 und 1 Doppelbindung.

#### Dicarbonsäureanhydride

Als Dicarbonsäureanhydride kommen beispielsweise Bernstein-säureanhydrid, Maleinsäureanhydrid, Glutarsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid und Oxidiessigsäureanhydrid in Betracht. Vorzugsweise werden Dicarbonsäureanhydride der Formel (III) eingesetzt, in der X für eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht.

Üblicherweise kann man die linearen Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen und die Dicarbonsäureanhydride im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 einsetzen.

...

### Chlorverbindungen

Um eine Verknüpfung zwischen den Acylierungsprodukten und den Polyhydroxyalkylaminen herstellen zu können, muß die freie Carboxylgruppe der Acylierungsprodukte zunächst in an sich bekannter Weise in das Säurechlorid überführt werden. Als Chlorverbindungen werden dabei vorzugsweise Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid eingesetzt. Üblicherweise kann man die Acylierungsprodukte und die Chlorverbindungen im molaren Verhältnis 1 : 0,4 bis 1 : 2,5 einsetzen. Die Chlorierung wird vorzugsweise bei -10 bis 50°C in Abwesenheit von Wasser durchgeführt, als Lösungsmittel kommen beispielsweise Benzinfraktionen, Toluol, Ethylacetat, tert. Butylmethylether oder Tetrahydrofuran in Betracht. Um eine Wärmeabfuhr der stark exothermen Reaktion sicherzustellen, empfiehlt es sich, die Chlorierung zunächst im Eisbad durchzuführen. Nach Abschluß der Reaktion werden die Verunreinigungen, z.B. unterphosphorige Säure abgeschieden, nichtumgesetztes Chlorierungsmittel abdestilliert oder - wenn es sich nur um geringe Mengen handelt - in der Reaktionsmischung belassen.

In einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens können die Acylierungsprodukte mit Chlorkohlensäurealkylestern in einem inerten Lösungsmittel zu den gemischten Anhydriden umgesetzt werden. Die Umsetzung findet vorzugsweise in Gegenwart eines Säurefängers wie Triethylamin, Tributylamin oder Natrium- bzw. Kaliumcarbonat statt, wobei die Reaktionspartner in etwa molaren Mengen bei Temperaturen von -10 bis 50, vorzugsweise 0 bis 10°C eingesetzt werden. Im Anschluß an die Umsetzung empfiehlt es sich, gebildete Salze abzufiltrieren. In diesem Zusammenhang sei auf die Veröffentlichung von C.Bersena in

...

J.Org.Chem. 27, 3489 (1962) verwiesen. Für die nachfolgende Reaktion kann entweder die erhaltene Lösung oder aber deren Trockenrückstand eingesetzt werden.

### Polyhydroxyalkylamine

Als Polyhydroxyalkylamine, die mit den Säurechloriden der Acylierungsprodukte zur Reaktion gebracht werden, kommen beispielsweise N-Alkylsorbitylamine und insbesondere N-Alkylglucosylamine der Formel (V) in Betracht,



in der R<sup>2</sup> vorzugsweise für einen Alkylrest mit 12 bis 22 und insbesondere 16 bis 18 Kohlenstoffatomen steht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden N-Alkylglucamine der Formel (VI) eingesetzt,



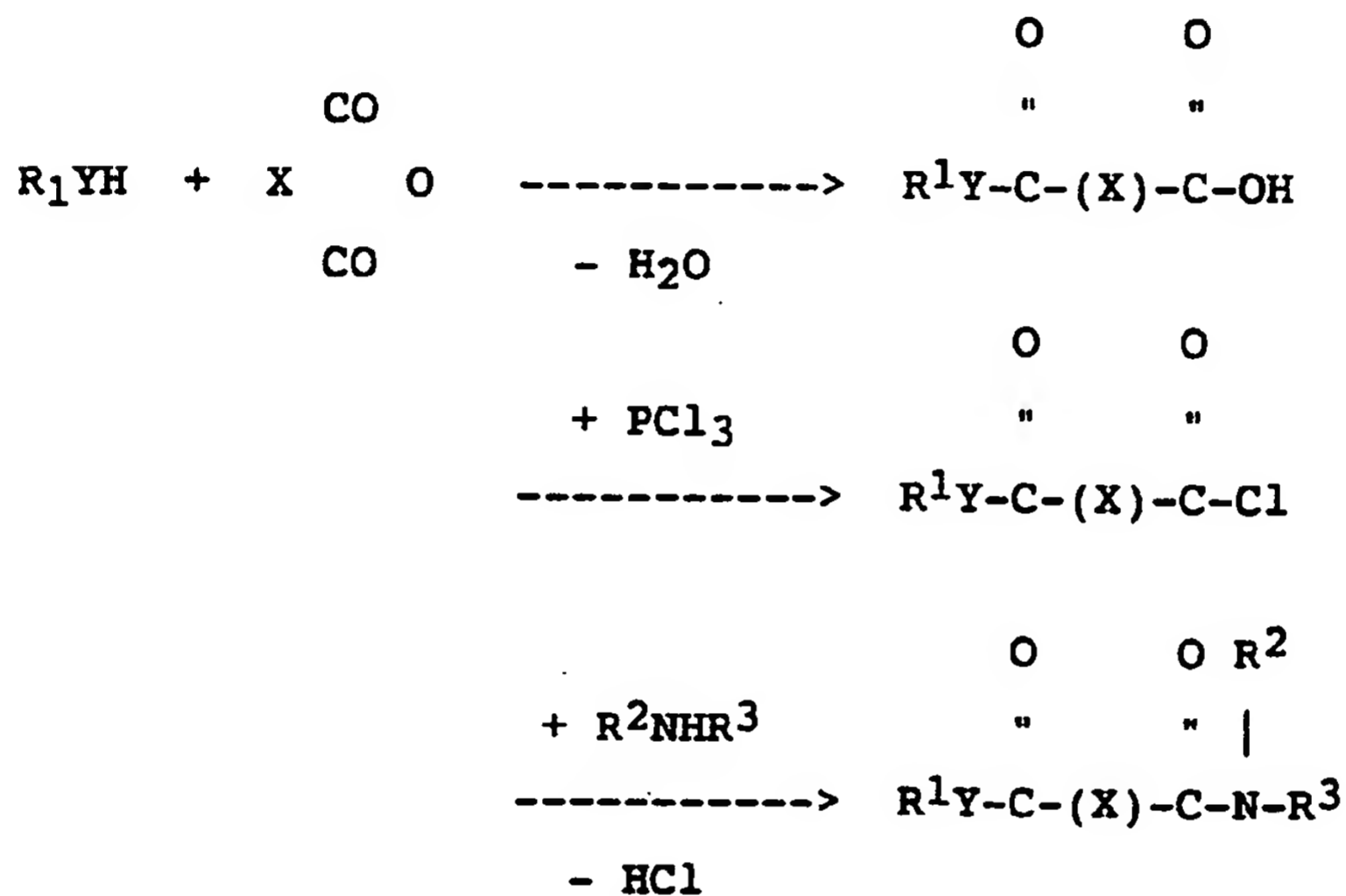
...

in der  $R^2$  vorzugsweise für einen Alkylrest mit 12 bis 22 und insbesondere 16 bis 18 Kohlenstoffatomen steht. Die N-Alkylglucamine werden üblicherweise durch reduktive Aminierung von Glucose mit Fettaminen hergestellt. Daneben können sich sowohl die Glucosylamine als auch die Glucamine beispielsweise auch von Maltose, Fructose oder Palatinose ableiten. Als weitere Polyhydroxyalkylamine kommen ferner auch methylolsubstituierte Alkanolamine, beispielsweise 2,2-Bis(hydroxymethyl)-2-aminoethanol und 2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-aminopropanol in Betracht.

Üblicherweise kann man die Säurechloride bzw. gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte und die Polyhydroxyalkylamine und Sorbityl- bzw. Glucosylamine im molaren Verhältnis von 1 : 0,8 bis 1 : 2,0 einsetzen. Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 50°C in Gegenwart alkalischer Katalysatoren durchgeführt, wobei die Reaktionszeiten typischerweise 1 bis 10 h betragen können. Als Säurefänger können Soda, Pottasche oder tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin eingesetzt werden. als Lösungsmittel empfiehlt sich beispielsweise Tetrahydrofuran. Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform besteht darin, in nichtwasser-mischbaren Lösungsmitteln zu arbeiten und den Säurefänger in wäßriger Lösung zuzugeben. Im Anschluß können die Produkte durch Umkristallisation beispielsweise aus niederen Alkoholen oder Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Kondensation von Aminverbindungen mit Säurechloriden ist grundsätzlich bekannt und wird beispielsweise in der EP-A 0 265 818 (CF Stockhausen) beschrieben.

Reaktionsschema

Demzufolge zeichnet sich das Herstellverfahren durch die Abfolge nachstehender - beispielhafter - Reaktionen aus, die dem Verständnis des Reaktionsgeschehens dienlich sein sollen:

Hautpflegemittel

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Hautpflegemittel, enthaltend Pseudoceramide der Formel (I).

Die erfindungsgemäßen Mittel können die Pseudoceramide in Mengen von 1 bis 30, vorzugsweise von 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten und dabei sowohl als "Wasser-in-Öl" als auch "Öl-in-Wasser"-Emulsionen vorliegen; weitere übliche Hilfs- und Zusatzstoffe in Mengen von 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-% können zudem enthalten

...

sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% aufweisen.

Als Trägeröle kommen hierzu beispielsweise in Betracht: Mineralöle, Pflanzenöle, Siliconöle, Fettsäureester, Dialkyl-ether, Fettalkohole und Guerbetalkohole. Als Emulgatoren können beispielsweise eingesetzt werden: Sorbitanester, Monoglyceride, Polysorbate, Polyethylenglycolmono/difettsäureester, hochethoxylierte Fettsäureester sowie hochmolekulare Siliconverbindungen, wie z.B. Dimethylpolysiloxane mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 10.000 bis 50.000. Es jedoch auch möglich, auf den Zusatz von Emulgatoren zu verzichten, da die erfindungsgemäßen Pseudoceramide selbst dispergierende Eigenschaften aufweisen. Weitere Zusatzstoffe können sein: Konservierungsmittel, wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester; Antioxidantien, wie z.B. Butylhydroxytoluol, Tocopherol; Feuchthaltemittel, wie z.B. Glycerin, Sorbitol, 2-Pyrrolidin-5-carboxylat, Dibutylphthalat, Gelatine, Polyglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 600; Puffer, wie z.B. Milchsäure/TEA oder Milchsäure/NaOH; milde Tenside, wie z.B. Alkyloligoglucoside, Fettalkohol-ethersulfate, Fettsäureisethionate, -tauride und -sarcosinate, Ethercarbonsäuren, Sulfosuccinate, Eiweißhydrolysate bzw. -fettsäurekondensate, Sulfotriglyceride, kurzkettige Glucamide; Phospholipide, Wachse, wie z.B. Bienenwachs, Ozokeritwachs, Paraffinwachs; Pflanzenextrakte, z.B. von Aloe vera; Verdickungsmittel; Farb- und Parfümstoffe sowie Sonnenschutzmittel, wie z.B. ultrafeines Titandioxid oder organische Stoffe wie p-Aminobenzoesäure und deren Ester, Ethylhexyl-p-methoxyzimtsäureester, 2-Ethoxyethyl-p-methoxyzimtsäureester, Butylmethoxydibenzoylmethan und deren Mischungen.

...

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit konventionellen Ceramiden, weiteren Pseudoceramiden, Cholesterin, Cholesterinfettsäureestern, Fettsäuren, Triglyceriden, Cerebrosiden, Phospholipiden und ähnlichen Stoffen, abgemischt werden, wobei Liposomen entstehen können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit Wirkstoffbeschleunigern, insbesondere mit etherischen Ölen, wie beispielsweise Eucalyptol, Menthol und ähnlichen abgemischt werden.

In einer dritten bevorzugten Ausführungsform können die Pseudoceramide schließlich auch in Squalen oder Squalan gelöst und gegebenenfalls mit den anderen genannten Inhaltsstoffen zusammen mit flüchtigen oder nichtflüchtigen Siliconverbindungen als wasserfreie oder beinahe wasserfreie einphasige Systeme formuliert werden. Weitere Beispiele zu Bestandteilen und typischen Zusammensetzungen können beispielsweise der WO 90/01323 (Bernstein) entnommen werden.

#### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die im Sinne der Erfindung als "synthetic barrier lipids" einzusetzenden Pseudoceramide stärken die natürliche Barrierefunktion der Haut gegenüber äußeren Reizen. Sie verbessern Festigkeit, Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut, steigern den Feuchtigkeitsgehalt und schützen die Haut vor Austrocknung; zugleich werden feinste Falten geglättet.

...

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Pseudoceramiden der Formel (I) als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln, in denen sie in Mengen von 1 bis 30, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten sein können. Typische Beispiele sind Hautcremes, Softcremes, Nährcremes, Sonnenschutzcremes, Nachtcremes, Hautöle, Pflegelotionen und Körper-Aerosole.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf einzuschränken.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

**Bernsteinsäurebehenylester-N-octadecylglucosylamid.** Zu der gerührten Lösung von 42,7 g (0,1 mol) Bernsteinsäuremonobehenylester in 150 ml Benzin (Sdp. 65-90°C) wurde bei 20°C eine Lösung von 8,3 g (0,06 mol) Phosphortrichlorid in 30 ml Benzin gegeben und die Mischung 1 h bei dieser Temperatur und 3 h bei 40°C weiter gerührt. Nach dem Absetzen der öligen Phosphorigen Säure wurde vom Rückstand abdekantiert, die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der farblose wachsartige Rückstand in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung bei 22°C unter Rühren zu einer Lösung von 43,2 g (0,1 mol) N-Octadecylglucosylamin und 10,1 g (0,1) Triethylamin in THF getropft. Die entstandene Suspension wurde 5 h bei dieser Temperatur und 2 h bei 35°C weitergerührt, das gebildete Triethylaminhydrochlorid abfiltriert und die Lösung eingedampft. Es wurden 81,4 g (entsprechend 97 % der Theorie) eines gelblichen Harzes erhalten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol konnte ein fast farbloser anlysenreiner Feststoff erhalten werden.

#### Beispiel 2:

**Bernsteinsäureoctadecylester-N-octadecylsorbitylamid.** Beispiel 1 wurde unter Einsatz von 0,1 Mol Bernsteinsäuremonooctadecylester und 0,1 Mol N-Octadecylsorbitylamin wiederholt. Es wurde ein farbloses Wachs erhalten, das bei 45 bis 52 °C sintert und bei 110°C zu schmelzen beginnt.

...

Beispiel 3:

**N,N-Dioctadeyl-N'-1,1-bishydroxymethyl-2-hydroxyethylbernsteinsäurediamid.** Beispiel 1 wurde unter Einsatz von 0,1 Mol N,N-Dioctadecylbernsteinsäuremonoamid und 0,1 Mol 1,1-Bishydroxymethyl-2-hydroxyethylamin wiederholt. Es wurde ein farbloses Wachs erhalten, das bei 30 bis 35°C sintert.

Beispiel 4:

**Bernsteinsäure-9-octadecenylester-N-octadecylglucosylamid.** Zu der gerührten Lösung von 36,9 g (0,1 mol) Bernsteinsäure-9-octadecenylester und 10,1 g (0,1 mol) Triethylamin in 200 ml THF wurde bei -5°C eine Lösung von 10,9 g (0,1 mol) Chlorkohlensäureester in 50 ml THF gegeben und die Mischung 1 h bei 0°C weiter gerührt, wobei Triethylaminhydrochlorid ausfiel. Anschließend wurde bei 10°C zu der gerührten Dispersion eine Mischung von 42,2 g (0,1 mol) N-Octadecylglucosylamin in 200 ml THF gegeben, 2 h bei 10°C und 5 h bei 22°C weiter gerührt. Nach Abfiltrieren des Triethylaminhydrochlorids, Eindampfen der Lösung, Aufnehmen des öligen Rückstands in Ethylacetat, Waschen mit 1 n Salzsäure, 5 Gew.-%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen der Lösung wurden 73,4 g (entsprechend 95 % der Theorie) ein gelblichen viskosen Öles erhalten.

Patentansprüche

1. Pseudoceramide der Formel (I),



in der  $R^1$  für einen linearen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $R^2$  für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $R^3$  für einen Oligohydroxyalkylrest mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen und 3 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest, X für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y für Sauerstoff, Schwefel oder einen  $\text{NR}^4$ -Rest und  $R^4$  für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht.

2. Pseudoceramide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)  $R^1$  für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen,  $R^2$  für Wasserstoff oder eine Methylgruppe,  $R^3$  für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest, X für eine Ethylengruppe und Y für Sauerstoff steht.

...

3. Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel (I)



in der  $\text{R}^1$  für einen linearen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^2$  für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^3$  für einen Oligohydroxyalkylrest mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen und 3 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest, X für einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Y für Sauerstoff, Schwefel oder einen  $\text{NR}^4$ -Rest und  $\text{R}^4$  für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) linearen Alkyl- und/oder Alkenylverbindungen der Formel (II),



mit Dicarbonsäureanhydriden der Formel (III),



...

in der  $R^1$ , X und Y die oben genannten Bedeutungen besitzen, acyliert,

- b) die resultierenden Acylierungsprodukte in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride bzw. gemischten Anhydride überführt und
- c) die resultierenden Säurechloride bzw. gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte mit Polyhydroxyalkylaminen, Sorbityl- bzw. Glucosylaminen der Formel (IV) kondensiert,



wobei  $R^2$  und  $R^3$  wiederum die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylverbindungen lineare Fettalkohole mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1 Doppelbindung einsetzt.
- 5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Dicarbonsäureanhydride der Formel (III) einsetzt, in der X für Alkylengruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht.

...

6. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Alkylverbindungen und die Dicarbonsäureanhydride im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 einsetzt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Chlorverbindungen Phosphortrichlorid, Thionylchlorid oder Chlorkohlensäurealkylester einsetzt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Acylierungsprodukte und die Chlorverbindungen im molaren Verhältnis 1 : 0,8 bis 1 : 2,0 einsetzt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Polyhydroxyalkylamine Glucosylamine, Glucamine oder 2,2-Bis(hydroxymethyl)-2-aminoethanol einsetzt.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Säurechloride bzw. die gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte und die Polyhydroxyalkylamine und Sorbityl- bzw. Glucosylamine im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 einsetzt.
11. Hautpflegemittel, enthaltend Pseudoceramide nach Anspruch 1.

12. Verwendung von Pseudoceramiden nach Anspruch 1 als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int:      nal Application No  
PCT/EP 95/00229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6    C07H13/06    C07H15/12    A61K7/48    C07C233/18    C07C235/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6    C07H    A61K    C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 14, 7 April 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 113228, ALIEV Z.E. ET AL 'Studies of the effect of some organic compounds on antifouling and anticorrosion properties of heavy fuels' page 139; column 1; see abstract & CHEMICAL ABSTRACTS FORMULA INDEX 1977-1981, C16H31NO5 - Butanoic acid, 4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4-oxo-2-ethyl hexyl ester see page 10151F, column 1 & PRISADKI SMAZ. MASLAM 1978, 5, 133-7, --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 1995

Date of mailing of the international search report

18.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Day, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No  
PCT/EP 95/00229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 160 506 (AKZO N.V.) 29 June 1973 see examples 2,4 ---	1,11
A	EP,A,0 398 272 (KAO CORPORATION) 22 November 1990 see claims ---	1,11
A	EP,A,0 450 527 (KAO CORPORATION) 9 October 1991 see claims ---	1,11
A	DE,C,42 38 210 (HENKEL KGAA) 9 December 1993 see claims ---	1,11
A	EP,A,0 455 429 (UNILEVER PLC) 6 November 1991 cited in the application see the whole document -----	1,11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/00229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2160506	29-06-73	DE-A- 2255370	24-05-73
		NL-A- 7115726	17-05-73
-----			
EP-A-398272	22-11-90	JP-A- 2306949	20-12-90
		JP-A- 2306952	20-12-90
		JP-B- 7002698	18-01-95
		AT-T- 109767	15-08-94
		DE-D- 69011402	15-09-94
		DE-T- 69011402	15-12-94
		ES-T- 2058670	01-11-94
		US-A- 5175321	29-12-92
		US-A- 5221757	22-06-93
-----			
EP-A-450527	09-10-91	JP-A- 4009309	14-01-92
		JP-A- 4211640	03-08-92
-----			
DE-C-4238210	09-12-93	NONE	
-----			
EP-A-455429	06-11-91	AU-B- 639323	22-07-93
		AU-A- 7593991	07-11-91
		JP-A- 4225907	14-08-92
		US-A- 5208355	04-05-93
-----			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/00229

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07H13/06 C07H15/12 A61K7/48 C07C233/18 C07C235/74

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07H A61K C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 14, 7. April 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 113228, ALIEV Z.E. ET AL 'Studies of the effect of some organic compounds on antifouling and anticorrosion properties of heavy fuels' Seite 139; Spalte 1; siehe Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS FORMULA INDEX 1977-1981, C16H31NO5 - Butanoic acid, 4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4-oxo-2-ethyl hexyl ester siehe Seite 10151F, Spalte 1 & PRISADKI SMAZ. MASLAM 1978, 5, 133-7, --- -/--	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Mai 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16.06.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Day, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/00229

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR,A,2 160 506 (AKZO N.V.) 29.Juni 1973 siehe Beispiele 2,4 ---	1,11
A	EP,A,0 398 272 (KAO CORPORATION) 22.November 1990 siehe Ansprüche ---	1,11
A	EP,A,0 450 527 (KAO CORPORATION) 9.Oktober 1991 siehe Ansprüche ---	1,11
A	DE,C,42 38 210 (HENKEL KGAA) 9.Dezember 1993 siehe Ansprüche ---	1,11
A	EP,A,0 455 429 (UNILEVER PLC) 6.November 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1,11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/00229

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2160506	29-06-73	DE-A- 2255370 NL-A- 7115726	24-05-73 17-05-73
EP-A-398272	22-11-90	JP-A- 2306949 JP-A- 2306952 JP-B- 7002698 AT-T- 109767 DE-D- 69011402 DE-T- 69011402 ES-T- 2058670 US-A- 5175321 US-A- 5221757	20-12-90 20-12-90 18-01-95 15-08-94 15-09-94 15-12-94 01-11-94 29-12-92 22-06-93
EP-A-450527	09-10-91	JP-A- 4009309 JP-A- 4211640	14-01-92 03-08-92
DE-C-4238210	09-12-93	KEINE	
EP-A-455429	06-11-91	AU-B- 639323 AU-A- 7593991 JP-A- 4225907 US-A- 5208355	22-07-93 07-11-91 14-08-92 04-05-93